

Thrombozytosen und Thrombozythämien

von

Hubert Franz Xaver Schirmbeck

aus

Regensburg

1976 № 107

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546226_0093

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Thrombozytosen und Thrombozythämien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Hubert Franz Xaver Schirmbeck

aus
Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Februar 1976

Gliederung

Material und Methode	S. 1
Ergebnisse	S. 2
Kasuistik	
1. Fall	S. 3
2. Fall	S. 5
3. Fall	S. 7
Diskussion	S. 9
Zusammenfassung	S. 19
Abbildungen und Tabellen	S. 20
Literatur	S. 29

Thrombozytosen und Thrombozythämien

Die Thrombozytenzahlen, die beim Gesunden zwischen $150\ 000/\text{mm}^3$ und $300\ 000/\text{mm}^3$ liegen, können auf Grund verschiedener Ursachen diesen Wert überschreiten. Steigen die Thrombozytenzahlen vorübergehend auf Werte über $500\ 000/\text{mm}^3$ an, so sprechen wir von Thrombozytose (30). Ist die Thrombozytenzahl fortwährend auf Werte über $1\ \text{Mio}/\text{mm}^3$ erhöht, sprechen wir von Thrombozythämie, die vergleichsweise selten ist. In der Literatur wird eine primäre und sekundäre Form unterschieden. Die primäre Thrombozythämie als Krankheit sui generis wird heute von vielen Autoren in Frage gestellt (16).

Material und Methode

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Krankenblätter der Med. Universitätsklinik Erlangen (jährlich etwa 6 500 Neuaufnahmen) in einem Zeitraum von 5 Jahren (1969 - 1973) ausgewertet. Es wurde geprüft, wie häufig und bei welchen Grundkrankheiten Thrombozytosen auftraten, und ob primäre Formen der Thrombozythämie zur Beobachtung gelangten.

Die Zählung der Thrombozyten erfolgte nach der Zählkammermethode, die genauer ist als die indirekte Methode nach Fonio.

Ergebnisse

Bei 77 Patienten fanden wir eine Thrombozytose mit Werten zwischen $500\ 000/\text{mm}^3$ und $1\ \text{Mio}/\text{mm}^3$ (s. Tab. I).

Davon wurden 14 Fälle nach einer Milzexstirpation beobachtet. Bei 6 dieser Milzexstirpationen lag eine Lymphogranulomatose vor. 13 Thrombozytosen wurden bei Tumoren festgestellt, davon 4 bei Magenkarzinom, 2 bei Prostatakarzinom, 2 bei Bronchialkarzinom und 2 bei gynäkologischen Tumoren, eine bei einem Nierentumor, eine bei einem Kolonkarzinom und eine bei einem metastasierenden Tumor unbekannter Lokalisation. Bei 5 Patienten lag eine Entzündung vor, einmal eine eitrige Peritonitis, einmal eine chronisch persistierende Hepatitis und 3 mal eine Kolitis ulzerosa. 5 Thrombozytosen traten bei chronischer Pankreatitis auf, 6 nach Operationen, bei denen nicht die Milz entfernt wurde. Bei 12 Fällen (in der Tabelle I unter "sonstige Erkrankungen" aufgeführt) fanden wir Thrombozytosen ohne plausible Erklärung (zum Beispiel bei Arzneimittelabusus, Fettleber, Struma, Hypertonie, Adipositas).

Thrombozythämien mit Werten zwischen $1\ \text{Mio}/\text{mm}^3$ und $3\ \text{Mio}/\text{mm}^3$ konnten wir bei 11 Patienten feststellen, von denen 5 an Polyzythämia vera, 5 an chronisch myeloischer Leukämie und einer an Osteomyelosklerose erkrankt waren (s. Tab. II)

Kasuistik

Im Folgenden soll der Krankheitsverlauf von 3 dieser 11 Patienten mit Thrombozythämie beschrieben werden, in 2 Fällen, um typische Verläufe aufzuzeigen, in einem Fall, um zu dokumentieren, wie eine lange Zeit als primäre Thrombozythämie angesehene Form in eine sekundäre Form übergeht.

1. Fall

Der 1925 geborene Patient R.J. befand sich im November 1964 zum ersten Mal in der Med. Universitätsklinik Erlangen. Es wurde ein Milztumor (Milz um 4 Querfinger verbreitert und druckschmerzhaft), eine Leukozytose und eine Linksverschiebung festgestellt. Die Blutungs- und Gerinnungszeit war normal. Die Blutuntersuchung ergab folgende Werte: Erythrozyten $5,11 \text{ Mio/mm}^3$; Leukozyten $18\,000/\text{mm}^3$; Thrombozyten $204\,000/\text{mm}^3$. Intermittierend massive Blutungen aus dem Magen-Darmkanal (Hämatemesis, Teerstühle).

1965 Splenektomie wegen Milzvenenthrombose. Die Milz war kindskopfgroß und zeigte Infarktnarben. Blutbild: Erythrozyten $5,3 \text{ Mio/mm}^3$; Hb $15,5 \text{ g\%}$; Leukozyten $38\,400/\text{mm}^3$.

1966 erfolgreiche konservative Behandlung eines Priapismus.

Der Patient war dann beschwerdefrei bis Januar 1967, als eine stationäre Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus wegen Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Zahnfleischbluten nötig wurde.

Von dort Verlegung in die Med. Universitätsklinik Erlangen.
Blutwerte: Erythrozyten $6,02 \text{ Mio/mm}^3$; Hb $17,7 \text{ g\%}$;
 Hb_E 29yr ; Leukozyten $24\,200/\text{mm}^3$; Thrombozyten $460\,000/\text{mm}^3$;
Hk $60 \text{ \%}$; BKS $0/1 \text{ mm n.W.}$ Das Sternalpunktat zeigte eine
gering gesteigerte Erythropoese. Es wurde die Diagnose
Polycythämia vera gestellt und zytostatisch mit Cytosin-
Arabinosid behandelt.

Bei einer stationären Kontrolluntersuchung im Früh-
jahr 1968 wurden folgende Laborwerte festgestellt:
Erythrozyten $7,2 \text{ Mio/mm}^3$; Hb $18 \text{ g\%}$; Hb_E 25yr ; Leukozyten
 $46\,700/\text{mm}^3$; Thrombozyten $2\,540\,000/\text{mm}^3$; Retikulozyten
 $21 \text{ \%}$; Hk $70 \text{ \%}$. Die maximale Thrombuselastizität war im
TEG mit $284 \text{ \%}$ erheblich erhöht.

Behandlung mit Aderlassen und P^{32} .

In der Folgezeit immer wieder stationäre Behandlungen,
wobei die Polyzythämia vera mit der erheblichen Throm-
bozythämie im Vordergrund stand. Wiederholte Aderlässe
und P^{32} Behandlungen.

Im Anschluß an eine Myelotomie zur histologischen
Untersuchung eines Knochenzylinders aus dem Beckenkamm
kam es 1972 zu einer massiven Hämatombildung. Seit 1973
Normalisierung des roten Blutbildes und zunehmende Leu-
kozytose, zuletzt $100\,000/\text{mm}^3$. Die letzte Knochenmarks-
zytologie ergab den Verdacht auf einen Übergang in eine
chronisch myeloische Leukämie. Das Philadelphia-Chromosom
ließ sich jedoch nicht nachweisen. Letzter Thrombozyten-
wert: 2 Mio/mm^3 .

Epikrise:

Langzeitbeobachtung eines Patienten mit Polyzythämia vera und sekundärer Thrombozythämie, bei dem das Krankheitsbild derzeit in eine andere Erkrankung des myeloproliferativen Formenkreises übergeht.

2. Fall

Die 44 jährige Patientin Frau L. wurde im November 1972 in die Med. Universitätsklinik Erlangen eingewiesen, nachdem seit 2 Jahren Müdigkeit, Blutungsneigung und zunehmende Vergrößerung von Milz und Leber festgestellt worden waren. Befund: Haut und Schleimhäute blaß; RR 135/65 mm Hg; BKS 22/55 mm n.W.; Erythrozyten 2,5 Mio/mm³; Hb 6 g%; Leukozyten 2 300/mm³; Thrombozyten 288 000/mm³; ALP 168 Score. Im Sternalpunktat überwog die linksverschobene Granulopoese; deutliche Vermehrung der Megakaryozyten. Die histologische Untersuchung einer Beckenkammbiopsie zeigte das Bild einer megakaryozytären Myelose. Gerinnungsstatus: Faktor II, V mäßig erniedrigt, deutliche Verminderung der maximalen Thrombuselastizität.

Im Februar und April 1973 erneuter Klinikaufenthalt wegen massiver Anämie und Milzschmerzen. Erythrozyten 1,65 Mio/mm³; Hb 5,2 g%; Hb_E 30%; Retikulozyten 15 %; Leukozyten 2 800/mm³; Thrombozyten jetzt 540 000/mm³ (zum Teil Riesenthrombozyten).

Die Knochenmarkszytologie war unverändert. Bei der Chromosomenanalyse ließ sich ein Philadelphia-Chromosom nicht nachweisen.

Unter der Therapie mit Butazolidin, Bluttransfusionen und Analgetika gingen die Beschwerden zurück, und der Hämoglobinwert stieg auf 10 g%.

Im Mai 1973 mußte wegen rezidivierender Milzinfarkte, verbunden mit heftigen Schmerzen, eine Splenektomie durchgeführt werden, die komplikationslos verlief. Nach der Splenektomie stiegen die Thrombozytenwerte auf 1,6 - 1,8 Mio/mm³ an. Die Leukozytenzahl normalisierte sich; Hb stieg auf 11,6 g%. Im Milzpräparat wurden keine atypischen myeloischen Elemente gefunden und nur eine geringgradige extramedulläre Blutbildung nachgewiesen.

Bei wechselndem Befinden stiegen die Thrombozytenzahlen bis Ende 1973 auf 3,1 Mio/mm³ an. Wegen der immer wieder rasch zunehmenden Anämie waren weiter zahlreiche Erythrozytentransfusionen erforderlich.

Bei einer Kontrolle im Januar 1974 ließ sich ein zellreiches Sternalmark nicht mehr gewinnen. Die Beckenkammhistologie ergab jetzt das Vorliegen einer Osteomyelofibrose. Derzeit wird die Patientin zytostatisch mit Endoxan behandelt.

Epikrise:

Bei Frau L. lag zunächst eine nicht näher zu differenzierende myeloproliferative Erkrankung vor, die erst nach der Milzexstirpation mit einer Thrombozythämie einherging, und sich später zu einer Osteomyelofibrose entwickelte.

3. Fall

Im Sommer 1971 traten bei der damals 32 jährigen Patientin Frau M.E. nach einer Nasenhöhlenoperation diffuse Schleimhautblutungen auf. Außerdem bemerkte die Frau seit einiger Zeit große blau-livide Flecken nach Bagatelltraumen.

Bei der Aufnahme in die Klinik im November 1971 wurde folgender Befund erhoben: Leber und Milz mäßig vergrößert; BKS 10/28 mm n.W.; Erythrozyten $3,6 \text{ Mio/mm}^3$; Hb 11,3 g%; Leukozyten $7\,800/\text{mm}^3$; geringe Linksverschiebung; Thrombozyten $5,6 \text{ Mio/mm}^3$. Im Sternalpunktat schienen die Erythropoese und Granulopoese vermindert, wobei das Verhältnis zugunsten der Erythropoese verschoben war. Bei der Beckenkammbiopsie fiel auf, daß die Markräume fast ausschließlich mit vorwiegend unreifzelligen, in vielen Exemplaren auch nekrotisierenden Zellen der Megakaryozytopoese ausgefüllt waren. Die übrige Hämatopoese war stark zurückgedrängt, aber morphologisch unauffällig. Gerinnungsverhältnisse ungestört. Im TEG der hohen Thrombozytenzahl entsprechend eine erhöhte maximale Thrombuselastizität. Thrombozytenaggregation im Thrombozyten-Aggregationstest gesteigert (Stufe V). Es wurde eine Endoxanbehandlung eingeleitet.

Im Mai 1972 trat ein Lungeninfarkt auf mit septischen Temperaturen bis 40°C , so daß ein erneuter Klinikaufenthalt nötig wurde. Leber und Milz waren weiterhin vergrößert. Blutbild: Erythrozyten $2,4 \text{ Mio/mm}^3$; Hb 8,4 g%;

Hb_E 31 ~~gg~~ ; Leukozyten 15 800/mm³; Thrombozyten 500 000/mm³.
Im Differentialblutbild Linksverschiebung mit 22 % Myeloblasten. Die "primäre Thrombozythämie" ging jetzt offenbar in eine Osteomyelosklerose oder in eine chronische Myelose über.

Im August 1972 wurde die Patientin mit einer Bronchopneumonie erneut stationär aufgenommen. Das Blutbild zeigte weiterhin das Bild einer Anämie (Erythrozyten 3,6 Mio/mm³; Hb_E 26,7 ~~gg~~) und einer Thrombozytose (580 000/mm³). Jetzt waren aber die Leukozyten mit 150 000/mm³ deutlich vermehrt. Im Differentialblutbild Linksverschiebung bis zu den Myeloblasten. Bei der Chromosomenanalyse wurde das Philadelphia-Chromosom gefunden und damit die Diagnose einer chronisch myeloischen Leukämie gesichert. Es wurde eine Therapie mit Myleran eingeleitet.

Schon wenige Wochen später trat ein Myeloblastenschub auf, der nicht mehr beherrschbar war.

Epikrise:

Eine "primäre Thrombozythämie" ging ein Jahr später in eine chronisch myeloische Leukämie über. Schon kurze Zeit später finaler Blastenschub.

Diskussion

Thrombozytosen werden bei einer Reihe von Krankheitsbildern beobachtet, besonders häufig nach Milzexstirpationen, bei malignen Tumoren, bei Infektionen, Entzündungen, nach Operationen, bei denen die Milz nicht entfernt wurde und nach starken Blutverlusten.

Die Krankheiten, bei denen wir im eigenen Krankengut eine Thrombozytose feststellten, decken sich weitgehend mit den Literaturangaben (30; 1).

Neben einer Häufung der Thrombozytosen nach Milzexstirpationen (14) fanden wir 13 Thrombozytosen bei Tumoren. Dabei konnte eine besondere Bevorzugung der Bronchialkarzinome, wie sie von Cheng und Kummer (6) beobachtet wurde, nicht festgestellt werden. Das scheinbar gehäufte Auftreten bei Magenkarzinom (4 Fälle) ist darauf zurückzuführen, daß im Krankengut der Med. Universitätsklinik Erlangen Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen dominieren.

6 mal wurde eine Thrombozytenvermehrung über $500\,000/\text{mm}^3$ nach Operationen, bei denen nicht die Milz entfernt wurde, beobachtet.

Straub (30) berichtet, daß die Plättchenzahl am 4. postoperativen Tag zu steigen beginnt, um den 10. Tag den Höhepunkt erreicht und sich dann wieder normalisiert. Die Thrombosegefahr ist in diesem Zeitraum erhöht.

6 Thrombozytosen wurden bei chronischen Pankreatitiden beobachtet. Dieses relativ häufige Auftreten kann die als Komplikation der chronischen Pankreatitis bekannten Thrombosierungen im Pfortaderbereich und periphere Thrombosen erklären. Bislang war das Vorkommen von Thrombozytosen

lediglich bei Pankreas-Karzinom bekannt, wo ja ebenfalls Thrombosierungen gehäuft beobachtet werden. Somit ist unsere Beobachtung mehrerer Thrombozytosen bei chronischen Pankreatitiden eine neue Erkenntnis, die möglich wurde durch die große Zahl von Patienten mit einer Pankreatitis, die in der Med. Universitätsklinik untersucht werden. Grund für die Häufung von Pankreatitispatienten ist die in unserer Klinik mögliche neue diagnostische Methode der Pankreasgangdarstellung.

2 mal konnten wir "posthämorrhagische Thrombozytosen" beobachten. Heilmeyer (14) beschrieb starke Thrombozytenvermehrungen nach großem Blutverlust, die auch Werte bis zu 1 Mio/mm^3 erreichen können.

Die Funktion der Plättchen ist bei Thrombozytosen nicht gestört. Es werden auch keine pathologischen Plättchen beobachtet. Straub (30) weist darauf hin, daß bei Thrombozytosen die Megakaryozyten im Knochenmark nicht deutlich vermehrt sind.

Da Thrombozytosen ein reversibler Zustand sind, muß angenommen werden, daß die Plättchenzahl durch einen Regelmechanismus, den wir bis heute noch nicht genau kennen, wieder auf normale Werte eingeregelt wird.

Möglicherweise hat die Milz bei dieser Regulierung eine bedeutende Aufgabe (9; 25). Es wurde von Aster (2) gezeigt, daß normalerweise 30 % der Thrombozyten in der Milz gespeichert sind. Eine reversible Vermehrung der Plättchenzahl könnte demnach als eine Entleerung des Milzspeichers gedeutet werden.

Im Gegensatz zur reversiblen Thrombozytenvermehrung handelt es sich bei der Thrombozythämie um eine irreversible Erhöhung der Thrombozytenzahlen auf Werte über 1 Mio/mm³.

In der Literatur wird eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden.

Die sekundäre oder auch symptomatische Thrombozythämie (3) ist ein Begleitsymptom anderer myeloproliferativer Erkrankungen, also der chronisch myeloischen Leukämie, der Osteomyelofibrose und der Polyzythämia vera; sie kommt aber auch bei ausgedehnten Knochenmarkskarzinosen von (3).

Die primäre Form der Thrombozythämie wird von verschiedenen Autoren auch hämorrhagische Thrombozythämie (9), essentielle Thrombozythämie (24) oder idiopathische Thrombozythämie (11) genannt. Epstein und Goedel bezeichneten 1934 zum ersten Mal dieses Krankheitsbild als hämorrhagische Thrombozythämie (9).

In der Weltliteratur sind ungefähr 200 bis 250 Fälle der primären Form beschrieben worden.

Im klinischen Erscheinungsbild besteht kein Unterschied zwischen der Symptomatik der in der Literatur beschriebenen primären Form und dem Erscheinungsbild der auch von uns beobachteten sekundären Form (s. Tab. III): massive Blutungen, besonders aus dem Gastrointestinaltrakt, verstärkte Blutungen nach Verletzungen und Weichteilblutungen. Daneben werden auch Thrombosen beobachtet (s. Tab. IV). Fast immer kann ein Milztumor nachgewiesen werden. Sehr oft besteht neben der Vermehrung der Thrombozyten auch eine

Leukozytose. Das Knochenmark der Patienten ist meist hyperplastisch, und die Megakaryozyten zeigen Anomalien.

Ob es sich bei der primären Form wirklich um eine Krankheit sui generis handelt, ist nicht geklärt. Heute neigen viele Autoren (13; 5) dazu, dies zu bezweifeln.

Um zu dieser Frage Stellung nehmen zu können, wurden 50 in der Literatur beschriebene Fälle von sogenannter primärer Thrombozythämie zusammengestellt und ausgewertet (1; 4; 9; 10; 12; 13; 15; 16; 17; 19; 21; 23; 25; 26; 28; 29; 31).

Ein Milztumor - nicht selten von erheblichem Ausmaß - trat bei 39 von 50 Fällen auf (s. Tab. V), Blutungen bei 36 von 50. Neben den Thrombozytenzahlen von über 1 Mio/mm^3 zeigten 44 von 50 eine Leukozytose und 33 von 50 eine Anämie. Bei 21 von 26 der ausgewerteten Fälle wurden Veränderungen der Plättchen beobachtet. Die alkalische Leukozytenphosphatase (ALP), die bei der Polyzythämia vera erhöht und bei der chronischen Myelose erniedrigt ist, zeigte bei 15 von 24 Fällen normale Werte, bei 8 war sie erhöht. Die Harnsäure war im Serum bei 6 von 16 erhöht. Bei 30 von 33 daraufhin untersuchten Patienten wurde eine Knochenmarkhyperplasie und bei 17 von 21 Megakaryozytenanomalien beobachtet. Dies weist darauf hin, daß die Thrombozythämie in den Formenkreis der myeloproliferativen Erkrankungen (7) einzuordnen ist (16). Chromosomenuntersuchungen sind leider nur bei 13 von den 50 ausgewerteten Fällen durchgeführt worden. Frick (12) beobachtete in 6 von 8 untersuchten Fällen von "primärer Thrombozythämie" einen verlängerten kurzen

Arm bei einem Chromosom des C 21 Chromosomenpaares. Jedoch liegen weitere Untersuchungsergebnisse über diese Chromosomenanomalie bis jetzt noch nicht vor. Bei keinem der 13 Patienten konnte ein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden. Da bei chronisch myeloischer Leukämie in über 95 % ein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden kann, sollte bei jeder unklaren myeloproliferativen Erkrankung eine Chromosomenuntersuchung durchgeführt werden. Nowell (22) berichtet, daß das Philadelphia-Chromosom schon in einem sehr frühen Stadium der chronisch myeloischen Leukämie nachgewiesen werden kann. Daher ist die Chromosomenuntersuchung für die Frühdiagnostik bei myeloproliferativen Erkrankungen von entscheidender Bedeutung.

Unter den 50 aus der Literatur zusammengestellten Fällen wird von 3 Autoren, die über 18 Fälle von "primärer Thrombozythämie" berichten, bei 9 Patienten nach jahrelanger Beobachtungszeit das Auftreten einer anderen myeloproliferativen Erkrankung festgestellt (16; 13; 25). (s. Tab. VI)

Dies bekräftigt die Hypothese, auf die auch schon in der Arbeit von Ansari (16) hingewiesen wird, daß die primäre Form der Thrombozythämie eine frühe Phase im Rahmen der myeloproliferativen Erkrankungen sein kann. Die "primäre Thrombozythämie" kann demnach dem Auftreten der eigentlichen Grundkrankheit vorausgehen, so daß sie als sekundäre Thrombozythämie betrachtet werden muß, die lediglich Symptom einer noch latenten myeloproliferativen Erkrankung war.

Gunz (13) beschreibt einen Fall, bei dem seit 3 Jahren gastrointestinale Blutungen auftraten. In der Klinik wurde eine Splenomegalie, eine Anämie (Hb zwischen 9,0 und 15,5 g%), eine Leukozytose (23 000 bis 45 000/mm³) und eine ausgeprägte Thrombozythämie mit Werten bis zu 2 Mio/mm³ festgestellt. Das Knochenmark war hyperplastisch mit deutlicher Vermehrung der Megakaryozyten. Nach Behandlung mit P³² verschwanden die Symptome. Aber nach 6 Monaten wurde eine Polyzythämia vera festgestellt, die sich mit einer Thrombozythämie angekündigt hatte.

Remde, Patzelt und Werner (25) berichten über eine Patientin, bei der die Diagnose essentielle Thrombozythämie gesichert schien. Die Patientin litt seit 3 Monaten an starken Zahnfleischblutungen. Es lag eine Anämie vor (Erythrozyten 3,8 Mio/mm³), außerdem zeigte das Blutbild eine Leukozytose (25 000 bis 30 000/mm³) und eine Linksverschiebung, jedoch keine stärkeren Hinweise der Unreife. Die Thrombozytenzahl schwankte zwischen 1,7 und 5,6 Mio/mm³. Im weiteren Verlauf normalisierte sich das Differentialblutbild und die Leukozytenzahl fiel auf 11 000/mm³ ab. Nur der Thrombozytenwert blieb unverändert hoch. Es traten flächenhafte petechiale Hautblutungen auf. Die Diagnose essentielle Thrombozythämie schien gesichert. Nach einigen Monaten stiegen aber die Leukozyten zuerst mäßig, dann sprunghaft auf 88 000/mm³ an. Im Blutaussstrich fanden sich neutrophile Granulozyten aller Reifungsgrade. Es waren auch einige Normoblasten und Erythroblasten nachweisbar. Außerdem fanden sich Megakaryozyten im peripheren Blut. Das Sternalpunktat zeigte ein zellreiches

Mark mit starker Vermehrung der neutrophilen Granulozyten aller Reifungsgrade. Die Erythropoese war herabgesetzt, die Megakaryozyten etwas vermehrt. Die Milz, die anfangs nicht vergrößert war, war nun deutlich tastbar. Es lag jetzt unzweifelhaft das Krankheitsbild der chronisch myeloischen Leukämie vor.

Es handelte sich also bei der "primären Thrombozythämie" doch um die sekundäre Form, die das Vorstadium einer noch nicht zu diagnostizierenden chronisch myeloischen Leukämie war.

Jamshidi, Ansari, Windschitl und Swaim berichten in einer Arbeit (16) über 12 Fälle, bei denen die Diagnose "primäre Thrombozythämie" gestellt worden war. Sie beobachteten diese Patienten durchschnittlich 8,9 Jahre (zwischen 4 und 18 Jahre) und konnten feststellen, daß sich bei 5 Patienten eine Polyzythämia vera, bei einem eine chronisch myeloische Leukämie und bei einem eine Myelofibrose entwickelte.

Eine Polyzythämie wurde nach 2,5; 3,5; 3 Jahren und nach 4 Monaten (durchschnittlich 2,3 Jahre) nach der Erstdiagnose "primäre Thrombozythämie" diagnostiziert. Bei dem letztgenannten Fall ging dann die Polyzythämia vera nach 5 Jahren in eine chronisch myeloische Leukämie über, die 4 Monate später zum Exitus führte.

Es wurde auch ein Fall beschrieben, bei dem erst 11 Jahre nach der Diagnose "primäre Thrombozythämie" das Auftreten einer chronischen Myelose beobachtet wurde.

Außerdem berichten die Autoren von einer Myelofibrose, die sich nach 4 Jahren aus einer sogenannten primären Thrombozythämie entwickelt hat, die dann schon nach 2 Monaten zum Exitus führte.

Diese 9 Fallbeschreibungen zeigen, daß die Zeitspanne von der Erstdiagnose "primäre Thrombozythämie" bis zur Manifestation einer anderen myeloproliferativen Erkrankung außerordentlich schwanken kann (4 Monate bis 11 Jahre; Durchschnitt 4,1 Jahre).

Auch bei einem von unseren 11 Patienten (Fall 3) wurde zu Beginn der Erkrankung die Diagnose "primäre Thrombozythämie" gestellt. Frau M.E. zeigte am Anfang ihrer Erkrankung die Symptome Milztumor, Schleimhautblutungen, Thrombozyten bis 5 Mio/mm^3 , Leukozytose, Anämie sowie das typische Knochenmarksbild mit Megakaryozytenanomalien. Nach einem Jahr änderte sich das Blutbild derart, daß der Verdacht aufkam, daß die primäre Form der Thrombozythämie in eine Osteomyelosklerose oder eine chronische Myelose übergehe. Die daraufhin durchgeführte Chromosomenuntersuchung bestätigte das Vorliegen einer chronisch myeloischen Leukämie.

Bei den anderen zwei beschriebenen Fällen aus dem Krankengut der Med. Universitätsklinik Erlangen handelt es sich von Anfang an um sekundäre Formen der Thrombozythämie.

Die Patientin, die als 2. Fall beschrieben wurde (Frau L.), zeigt Schwierigkeiten der genauen Zuordnung eines Anfangsstadiums auf. Oftmals ist zunächst nur die Diagnose "myeloproliferative Erkrankung" möglich.

Frau L. kam Ende 1972 mit einer starken Anämie, Leukopenie und normalen Thrombozytenwerten zur Aufnahme. Seit 2 Jahren litt sie an Müdigkeit und Blutungen. Die Milz war vergrößert. Im Sternalmark Nachweis vermehrter pathologischer Megakaryozyten. Im Laufe des nächsten halben Jahres Anstieg der Thrombozytenzahl auf rund $500\,000/\text{mm}^3$. Nach der Splenektomie lagen die Thrombozytenwerte bei $3,1\text{ Mio}/\text{mm}^3$. Die Anämie und Leukopenie wurden aber nicht beeinflusst.

Dieser Fall zeigt, daß schon vor der Milzexstirpation pathologische Megakaryozyten im Sternalpunktat nachweisbar sein können, obwohl die Thrombozytenzahl im peripheren Blut noch durchaus im physiologischen Bereich liegt. Das deutliche Ansteigen der Thrombozytenzahlen nach der Splenektomie deutet auf eine Speicherfunktion der Milz hin, auf die auch Straub (30; 27) hinweist. Die enorm vergrößerte Milz kann viele Thrombozyten speichern, die nach der Splenektomie im peripheren Blut nachweisbar sind.

Bei unserem ersten Patienten, Herrn R.J. (Fall 1), handelt es sich um eine Langzeitbeobachtung von 9 Jahren. Der Patient leidet an einer Polyzythämia vera mit ausgeprägter Begleitthrombozythämie. Bemerkenswert ist der Beginn der Erkrankung. Es traten schon ein erheblicher Milztumor und massive Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt auf, obwohl die Thrombozytenzahl im peripheren Blut noch im Bereich der Norm lag ($204\,000/\text{mm}^3$) und die Gerinnungsverhältnisse intakt waren. Erst

4 Jahre nach Beginn der Erkrankung und 3 Jahre nach der Milzexstirpation stiegen die Thrombozytenwerte enorm an ($2,5 \text{ Mio/mm}^3$). Im weiteren Verlauf traten immer wieder Blutungen auf. Die Thrombozytenwerte schwankten zwischen 1 Mio/mm^3 und 3 Mio/mm^3 . Der auf Stufe IV bis V erhöhte Thrombozytenaggregationstest wies auf pathologisch veränderte Thrombozyten hin. 1972 stieg die Leukozytenzahl auf $120\,000/\text{mm}^3$ an. Es wurde vermutet, daß sich eine chronisch myeloische Leukämie entwickelte. Eine Chromosomenuntersuchung ergab jedoch nicht das Philadelphia-Chromosom.

Die Ursache der bei Thrombozythämien nachweisbaren Blutungsneigung scheint nicht nur in der starken Vermehrung der Thrombozyten zu liegen, sondern auch im Vorhandensein von pathologischen Formen.

Jamshidi, Ansari, Windschitl und Swaim (16) haben folgende morphologische Plättchenveränderungen, die von verschiedenen Autoren bei Patienten mit hämorrhagischer Thrombozythämie beobachtet wurden, zusammengestellt: Die Plättchen zeigen aufgelockerte, grobe Granulierung, Riesenformen, Pleomorphismus und Unregelmäßigkeiten in der Färbung. Die Thrombozyten hängen oft in Klumpen an den Megakaryozyten. Elektronenoptisch kann eine unregelmäßige hyaline Struktur, verminderter Glykogengehalt, Mangel an Mitochondrien, verminderte Granulation und wenige leichte Elemente nachgewiesen werden. Es bleibt weiterhin offen, ob auch die Blutungen, die manchmal bei Poyzythämia vera, bei chronisch myeloischer Leukämie und bei Osteomyelosklerose auftreten, auch auf derartige Thrombozytenanomalien zurückzuführen sind.

Zusammenfassung

Thrombozytosen sind im Krankengut einer großen Klinik keine Seltenheit. Thrombozytenvermehrungen findet man häufig bei malignen Tumoren, Infektionen, Entzündungen, nach Operationen, besonders Milzexstirpationen und nach größeren Blutverlusten.

Thrombozytenvermehrungen über 1 Mio/mm^3 werden als Thrombozythämien bezeichnet. Es lassen sich eine primäre und eine sekundäre Form unterscheiden. Möglicherweise ist die primäre Form jedoch nur ein frühes Stadium einer anderen myeloproliferativen Erkrankung.

In einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (1969 - 1973) sahen wir in der Med. Universitätsklinik Erlangen 77 Thrombozytosen und 11 Thrombozythämien. Besonders häufig fanden wir Thrombozytosen nach Milzexstirpationen und bei malignen Tumoren.

Alle unsere Patienten mit Thrombozytenzahlen über 1 Mio/mm^3 hatten sekundäre Thrombozythämien. Dies wurde in Einzelfällen jedoch erst durch eine längere Verlaufsbeobachtung deutlich.

Unsere Ergebnisse werden auf dem Boden der einschlägigen Literatur diskutiert. Besondere Beachtung fanden dabei 50 Kasuistiken von Patienten mit sogenannter primärer Thrombozythämie, die exemplarisch aus der Literatur zusammengestellt wurden.

Abbildungen und Tabellen

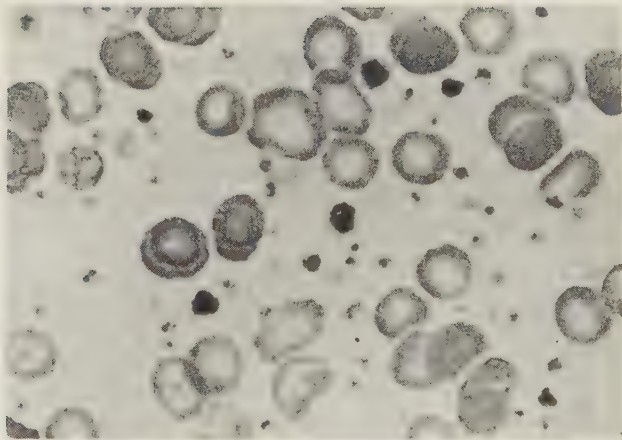


Abb. 1 Peripherer Blutausstrich unserer Patientin
M.E. Deutliche Vermehrung der Thrombozyten
(5,6 Mio/mm³).
Pappenheimfärbung. Vergrößerung ca 800 mal.

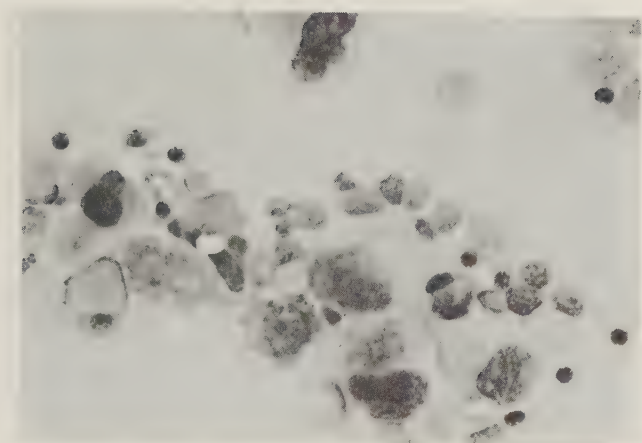


Abb. 2a Sternalmarkzytologie unserer Patientin M.E.:
Verminderung der Erythro- und Granulopoese.
Exzessive Vermehrung von zum Teil atypischen
Megakaryozyten. Pappenheimfärbung. Ver-
größerung ca 800 mal.



Abb. 2b Sternalmarkzytologie unserer Patientin M.E.:
Verminderung der Erythro- und Granulopoese.
Stellenweise exzessive Vermehrung von
Thrombozyten. Pappenheimfärbung.
Vergrößerung ca 800 mal.

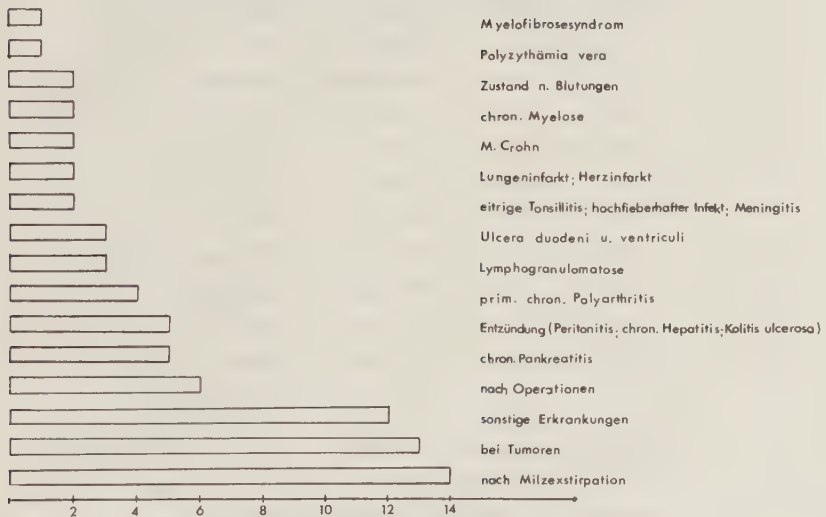


Tabelle I ERKRANKUNGEN MIT BEGLEITTHROMBOZYTOSE AN DER
MED. UNIVERSITÄTSKLINIK ERLANGEN 1969-1973

Patient	Alter bei Diagnose	Grunderkrankung	Thrombozytenzahlen in Mio/mm ³
H.J.	65	CML	1,84
L.J.	44	Osteomyelofibrose	1,04 - 3,19
M.W.	31	CML	0,8 - 1,17
M.E.	32	CML	- 5,6
N.E.	59	CML	0,56 - 1,14
N.M.	69	Pol. vera	1,44
P.R.	75	Pol. vera	1,0 - 1,48
R.J.	43	Pol. vera	1,99 - 2,54
Sch.S.	58	Pol. vera	1,40 - 1,6
Sch.S.	34	Pol. vera	1,04
S.H.	50	CML	2,08 - 2,16

CML=chronisch myeloische Leukämie

Pol. vera = Polyzythämia vera

Tabelle II PATIENTEN MIT SEK. THROMBOZYTÄMIE

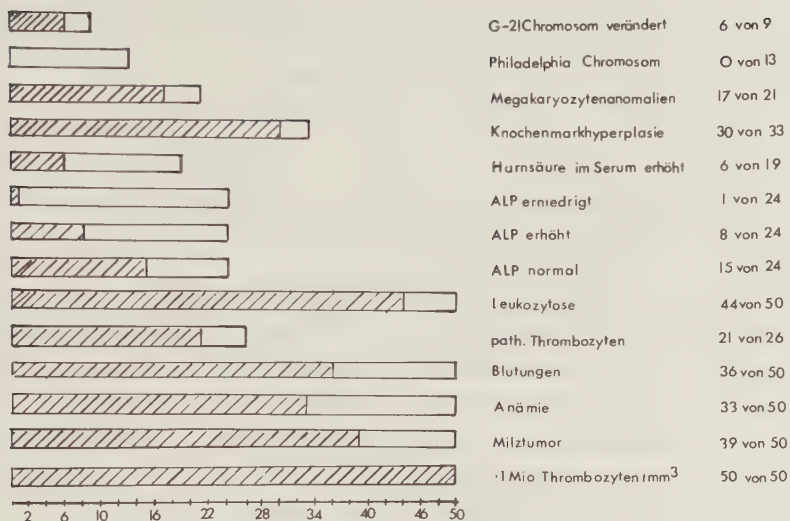
1969 - 1973

Patient	Grundkrankheit	Anämie	Leukozytose	Milzvergrößerung
H. J.	C M L	+	+	+
L. J.	Osteomyelofibrose	+	-	+
M.W.	C M L	+	+	+
M.E.	C M L	+	+	+
N.E.	C M L	+	+	+
N.M.	Pol. vera	-	-	+
P. R.	Pol. vera	-	-	+
R. J.	Pol. vera	-	+	+
Sch.S.	Pol. vera	-	-	+
Sch.S.	Pol. vera	-	-	+
S.H.	C M L	+	+	+

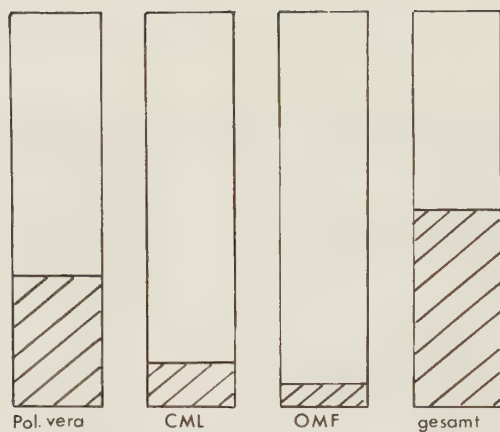
Tabelle III SYMPTOMATIK UNSERER 11 PATIENTEN MIT
SEK. THROMBOZYTHÄMIE

Patient	Blutung	Thrombose
H. J.	-	-
L. J.	+	-
M. W.	-	-
M. E.	+	+
N. E.	-	-
N. M.	-	-
P. R.	+	-
R. J.	+	+
Sch. S.	-	-
Sch. S.	+	-
S. H.	+	-

Tabelle IV KOMPLIKATIONEN UNSERER
PATIENTEN MIT SEK. THROMBOZYTHÄMIE



Tab.V SYMPTOMATIK VON 50 FÄLLEN VON «PRIMÄRER THROMBOZYTHÄMIE»



Übergang



kein Übergang

Pol.vera = Polyzythämia vera

CML = chronisch myeloische Leukämie

OMF = Osteomyelofibrose

Tabelle VI

ÜBERGÄNGE VON 18 «PRIMÄREN

THROMBOZYTHAMIEN» IN ANDERE MYELOPROLIFERATIVE

ERKRANKUNGEN (6 POL. VERA; 2 CML; 1 OMF)

Literatur

- 1 Akazaki K., I. Hamaguchi: Ein Fall von Thrombozythämie.
Beitr.path.Anat. 103 (1939), 95
- 2 Aster R.H.: Pooling of platelets in the spleen:
role in the pathogenesis of
"hypersplenic" thrombocytopenia.
J.clin.Invest. 45 (1966), 645
- 3 Begemann H., Rastetter J., W. Kaboth: Klin.Hämatologie.
Thieme Stuttgart 1970
- 4 Bensinger T.A., Logue G.L., R.W. Rundles: Hemorrhagic
thrombocythemia; control of post-
splenectomy thrombocytosis with
melphalan.
Blood 36 (1970), 61
- 5 Mc.Caabe W.B., Bird R.M., R.A. McLaughlin: Is
primary hemorrhagic thrombocythemia
a clinical myth?
Ann.intern.Med. 43 (1955), 182
- 6 Cheng S.K., H. Kummer: Thrombozytose bei Bronchus-
karzinom.
Schweiz.Rundschau Med.(Praxis) 60
(1971), 743

- 7 Dameshek W.: Some speculations on the myeloproliferative syndroms.
Blood 6 (1951), 372
- 8 Di Guglielmo G.: Megacariociti e piastrine.
Haematologica 1 (1920), 303
- 9 Epstein E., A. Coedel: Hämorrhagische Thrombozythämie
bei vasculärer Schrumpfmilz.
Virchows Arch. 292 (1934), 233
- 10 Epstein E., J. Kretz: Über einen Fall von hochgradiger Thrombozytenvermehrung.
Klin.Wschr. 9 (1930), 1177
- 11 Fanger H., Cella L.J., H. Litchman: Thrombocythaemia.
Report of three cases and review
of literature.
N.Eng.J.Med. 250 (1954), 456
- 12 Frick P.G.: Primary thrombocythemia. Clinical,
hematological and chromosomal
studies of 13 patients.
Acta med.Helv. 35 I (1969), 20

- 13 Gunz F.W.: Hemorrhagic thrombocythemia: A critical review.
Blood 15 (1960), 706
- 14 Heilmeyer L., H. Begemann: Blut und Blutkrankheiten.
In: G.v.Bergmann, W. Frey und
H. Schwieyks, Hb d.inn.Med., Bd. II
Springer, Berlin 1951
- 15 Hemmler G.: "Leucémie" mégacaryocytaire avec
thrombocythémie.
Schweiz.Med.Wschr. 78 (1948), 976
- 16 Jamshidi K., Ansari A., Windschitl H.E., W.R. Swaim:
Primary thrombocythemia.
Geriatrics (1973), 121
- 17 Kupfer H.G., Ebbels B.J., Miller J.N., Thoma C.W.,
S. Russi: Essential thrombocythemia.
Ann.Int.Med. 48 (1958), 685
- 18 Leitner St.J.: Über Thrombozythämien mit Megakaryo-
zytenvermehrungen im Knochenmark.
Acta med.Scand. 119 (1944), 332

- 19 Lüdin H.: Zur Klinik und Therapie der Thrombocythämie.
Schweiz.Med.Wschr. 89 (1959), 1043
- 20 Lumley S.E.: Essential thrombocythaemia in childhood.
Proc.Roy.Soc.Med. 64 I (1971), 22
- 21 Lutz W.R.: Hämorrhagische Thrombocythämie. Klinik, Therapie, gerinnungsphysiologische und chromosomale Untersuchungen.
Schweiz.Med.Wschr. 96 (1966), 1503
- 22 Nowell P.C.: zitiert nach Hellriegel K.P.:
Chromosomenbefunde bei myeloproliferativen Erkrankungen.
Der Internist 9 (1968), 465
- 23 Ohler W.G.A., Friedrici L., A. Castenholz:
Kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild der hämorrhagischen Thrombozythämie.
Med.Welt 19 (1965), 1034
- 24 Owren P.: Thrombocythémie essentielle.
Gastroenterologia 68 (1943), 148

- 25 Remde W., Patzelt O., R. Werner: Thrombozytose und Thrombozythämie - Symptom oder selbständiges Krankheitsbild?
Blut 6 (1960), 102
- 26 Robertson J.H.: Uracil mustard in the treatment of thrombocythemia.
Blood 35 (1970), 288
- 27 Rowlands R.A., M. Vaizey: Primary thrombocythaemia.
Lancet 2 (1938), 1217
- 28 Schüpbach A., E. Herrmann: Thrombosekrankheit bei essentieller (?) Thrombocythämie.
Schweiz.Med.Wschr. 84 (1954), 95
- 29 Silverstein M.W.: Primary or hemorrhagic thrombocythemia.
Arch.intern.Med. 122 (1968), 18
- 30 Straub W.: Thrombocytose und Thrombocythämie.
Schweiz.Med.Wschr. 97 (1967), 250

- 31 Wiik A.S., Paulson O.B., Sørensen C.M., J. Visfeldt:
A study of ^{51}Cr -labelled platelets
and the chromosomal pattern in a
case of primary hemorrhagic
thrombocythemia.
Acta haemat. 46 (1971), 177

Herrn Priv. Doz. Dr. Hartwich danke ich für die
Überlassung des Themas und für die freundliche
Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Lebenslauf

Ich wurde am 24.11.1948 als Sohn des Versicherungsangestellten Hubert Schirmbeck und dessen Ehefrau Annemie Schirmbeck, geb. Riederer, in Regensburg geboren. Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Volksschule, von 1960 bis 1969 das Albrecht-Altdorfer-Gymnasium in Regensburg.

Im Wintersemester 1969/70 studierte ich Biologie an der Universität in Tübingen. Von 1970 bis 1973 studierte ich Medizin an der Albrecht-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br., wo ich 1972 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Seit dem Sommersemester 1973 studierte ich Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen.

Am 2. Februar 1976 bestand ich die ärztliche Prüfung (Staatsexamen) in Erlangen.

Erlangen, im Februar 1976

Hubert Franz Xaver Schirmbeck

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990